

Die Wirkung von Piperazin-Derivaten
und Methylspartein auf den Tonus
isolierter Venen vom Schwein
(Venae iliacae)

Hanna Christine Stork

*Dr. Stork
München
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Forth

Die Wirkung von Piperazin-Derivaten und Methylspartein
auf den Tonus isolierter Venen vom Schwein (Venae iliacae)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hanna Christine Stork

aus

Wolfstein

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1. Präparation und Apparatur	3
2. Versuchsablauf	5
3. Auswertung	6
4. Verwendete Pharmaka	9
III. Ergebnisse	10
1. Wirkung der V-Substanzen	10
2. Wirkung des Methylsparteins	32
IV. Diskussion	42
Literatur	48

I. EINLEITUNG

Seit Alquist 1948 die Wirkorte an der glatten Gefäßmuskulatur in α - und β -Rezeptoren unterteilt hatte, wurden viele Untersuchungen über Verteilung, Beschaffenheit und Strukturen durchgeführt.

Die glatte Gefäßmuskulatur besitzt bei den Säugetieren eine doppelte Innervation: die sympathische (adrenerge) und die parasympathische (cholinerge). Man versucht, diese Eigenschaft mit an der Membranaußenseite liegenden Rezeptoren zu erklären, die auf die entsprechenden Stoffe abgestimmt sind und mit ihnen reagieren.

Adrenerge Innervation tonisiert die Gefäße, das heißt, die glatte Gefäßmuskulatur wird über α -Rezeptoren erregend (Vasokonstriktion) und über β -Rezeptoren hemmend (Vasodilatation) beeinflusst.

Bei den α -Rezeptoren unterscheidet man zwischen α_1 - und α_2 -Rezeptoren. α_1 -Rezeptoren besitzen ausschließlich postsynaptischen Angriffspunkt und haben eine periphere blutdrucksteigernde Aktivität. α_2 -Rezeptoren besitzen sowohl prä- als auch postsynaptische Angriffspunkte. Eine zentrale blutdrucksenkende Aktivität wird durch zentrale und periphere präsynaptische α_2 -Rezeptoren hervorgerufen, eine periphere blutdrucksteigernde Aktivität wird auch durch postsynaptische α_2 -Rezeptoren ausgelöst.

Vorliegende Arbeit untersucht eine Reihe blutdrucksenkender Medikamente. Diese haben besondere Bedeutung erlangt, weil sich die Mortalität des Hypertonikers bei rechtzeitiger Behandlung um Jahre hinausschieben läßt.

In neuester Zeit haben besonders die Autoren van Zwieten, Vanhoutte und Furchgott diese Pharmaka hinsichtlich ihrer Verwendungsmöglichkeit als Antihypertensiva untersucht. Den Forschungen auf diesem Gebiet sind die Erkenntnisse der Vorgänge in der Zellmembran zu verdanken, die das Bindeglied zwischen dem externen Reiz und der Reaktion der Muskelfaser darstellt.

Bei der essentiellen Hypertonie, die mit einer erhöhten Aktivität des sympatho-adrenergen Systems verbunden ist, greifen diese Antisymphathotonika in den Katecholaminstoffwechsel ein und senken ihn erheblich.

Antihypertensiv wirksame Pharmaka haben teils zentrale, teils periphere Angriffspunkte: So führen z.B. Sedativa über eine Dämpfung kortikaler Impulse zu einer Herabsetzung des Sympathikotonus.

Reserpin wirkt blutdrucksenkend über eine Entspeicherung von Noradrenalin im Zentralnervensystem und im noradrenergen Terminalreticulum.

Clonidin nimmt eine Sonderstellung ein. Es besitzt zwei verschiedene Wirkungen: eine zentrale hypotensive Aktivität, hervorgerufen durch zentrale präsynaptische α_2 -Rezeptoren, die ihren Sitz wahrscheinlich in der Medulla oblongata haben, und eine periphere hypertensive Aktivität, ausgelöst durch α_1 - und α_2 -Rezeptoren (Jonge et al., 1982). Clonidin senkt vor allem den Noradrenalinspiegel und bewirkt dadurch eine Sympathikolyse.

Die bei der vorliegenden Arbeit angewandten Piperazin-Derivate, sogenannte V-Substanzen, wurden mit dem Imidazolin Clonidin verglichen. Außerdem wurde die Wirkung von Methylspartein („AI“) untersucht.

Im Vordergrund der Untersuchungen steht die Wirkung der V-Substanzen und des Methylsparteins auf den Tonus isolierter Venen des Schweines.

Da in den vorliegenden Versuchen keine ZNS-Wirkung geprüft wurde, können nur Aussagen über periphere Wirkungen dieser Piperazin-Derivate an den Erfolgsorganen gemacht werden.

II. METHODIK

1. Präparation und Apparatur

Die vorliegenden Versuche wurden an der isolierten Vena iliaca des Schweines durchgeführt. Entnommen wurde die V. iliaca sofort nach der Tötung. Dazu war es notwendig, täglich den Schlachthof aufzusuchen, da nur frische Organe die entsprechend guten Ergebnisse brachten.

Die Venen wurden in Ringerlösung von 37 °C aufbewahrt, die in bezug auf Kohlendioxid und Na-Bicarbonat physiologisch ist, zusätzlich etwa 5 % CO₂ enthält und mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff und Luft oder Stickstoff gesättigt ist. Sie eignete sich daher besonders gut für den Transport der Organe, der täglich mindestens zwei Stunden dauerte.

Zum Versuch wurde die V. iliaca längs durchtrennt und in etwa 5 mm breite Querstreifen geschnitten. Diese Streifen wurden auf beiden Seiten an Haken befestigt und in Organbäder, die mit Nährlösung gefüllt und mit Carbogen begast waren, eingehängt.

Während der gesamten Präparation wurden mit Venen ständig mit 37°C warmer Nährlösung betropft, wodurch ein Austrocknen und Abkühlen verhindert wurde.

Die Versuche wurden an einer Apparatur durchgeführt, an der 18 Venenabschnitte eingehängt werden konnten. Die Organbäder enthielten Nährlösung und wurden ständig mit Carbogen beperl't (95 % O₂, 5 % CO₂). Ein Thermostat hielt die Temperatur auf 37°C konstant. Der pH-Wert der Lösung schwankte in den einzelnen Versuchen zwischen 7,2 und 7,4.

Die Nährlösung hat folgende Zusammensetzung:

NaCl	118,3 mM	KH ₂ PO ₄	1,19 mM
KCl	4,75 mM	NaHCO ₃	12,5 mM
CaCl ₂	2,6 mM	Glukose	11,1 mM
MgSO ₄ · 7 H ₂ O	1,2 mM	Pyruvat	1,0 mM / l

Die Venenstücke wurden im Organbad durch die an den Kunststoffzylindern angebrachten Bügel am unteren Ende an einem Haken fixiert und am oberen Ende an einem beweglichen Hebel aufgehängt. Das andere Ende des Hebels war mit 2 g Gewichten belastet. Die Längenänderung wurde isoton gemessen und fortlaufend registriert (s. a. Abb. 1).

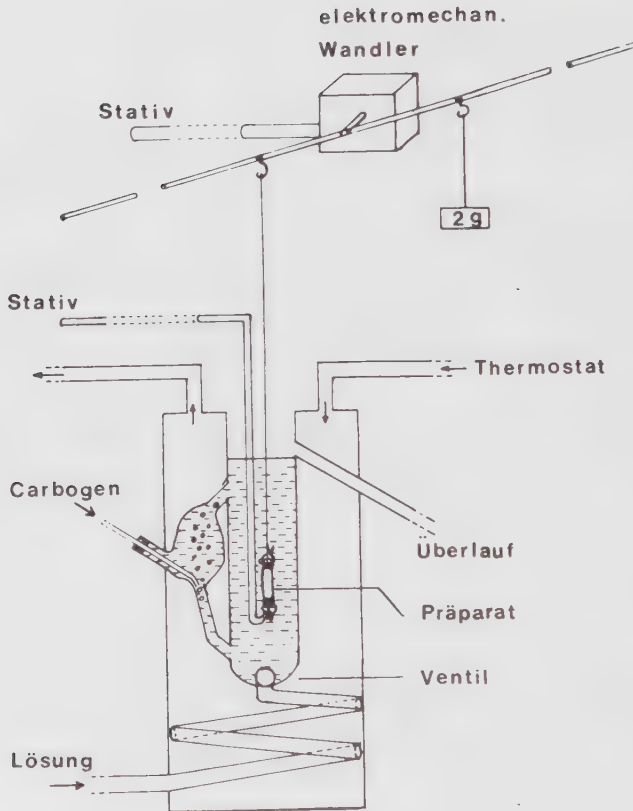


Abbildung 1:

Versuchsanordnung zur isotonen Messung der Kontraktionen von isolierten Organen.

Der Hebel trug an beiden Seiten der Achse je eine Blende, welche dahinter liegende Photowiderstände, die von einer Lichtquelle beleuchtet wurden, teilweise abdeckte. Eine Auslenkung des Hebels bewirkte, daß der eine Widerstand zunehmend verdeckt, der andere zunehmend freigegeben wurde. Beide Widerstände waren derart an eine Gleichstrombrücke angeschlossen, daß der Schreiber Verkürzungen und Erschlaffungen des Präparates linear anzeigte.

2. Versuchsablauf

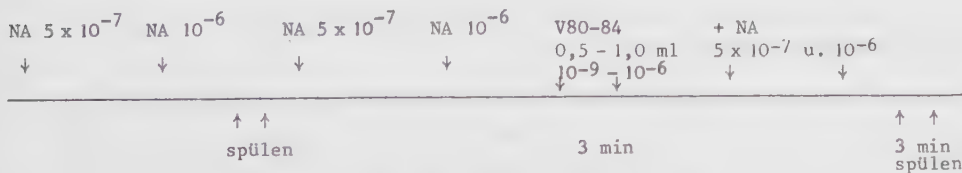
Nachdem die Organe in das Bad eingehängt worden waren, konnten sie sich etwa 15 Minuten lang an das Milieu gewöhnen. Nach einer Entspannungsphase wurde über den Schreiber der Ruhewert eingestellt. Dieser Ruhewert entsprach dem Grundtonus der Muskulatur, er wurde durch kein Pharmakon beeinflusst. Nach Ablauf von 15 bis 30 Minuten ändert sich der Ruhetonus nicht mehr und kann daher als Bezugswert für alle nachfolgenden Kontraktionsänderungen genommen werden.

Die Kontraktilität der Venen wurde mit Noradrenalin (NA) 10^{-7} und 10^{-6} getestet. Sämtliche Konzentrationsangaben beziehen sich auf die molare bzw. prozentuale Endkonzentration im Bad.

Jede zweite Kontraktion wurde als Ausgangskontraktion definiert und zusammen mit dem Ruhewert bei der Auswertung zu Vergleichszwecken herangezogen. NA wurde nach jeder Hinzugabe immer wieder gründlich ausgespült, wenn die Reaktion abgelaufen war.

Der Ablauf dieser Vorbereitungsphase war für alle Versuchsreihen gleich.

Danach lief der Versuch in einer zeitlich streng eingehaltenen Reihenfolge ab. (Siehe auch Abb. 2).



(Methylspartein 0,00125 bis 0,05 %. V 80 0,5ml und 1,0 ml $\times 10^{-7}$ und 10^{-6} M)

Abbildung 2:

Schematisierter Versuchsablauf nach abgeschlossener Vorbereitungsphase

Es wurde mit der Zugabe der Testsubstanzen begonnen.

V81 bis V84 wurden in einer Konzentration von $0,5 \text{ ml} \cdot 10^{-9}$ gegeben. Nach 3 Minuten Einwirkungszeit folgte die Zugabe von $\text{NA } 10^{-7} \text{ M}$. Danach wurde $\text{NA } 10^{-6} \text{ M}$ gegeben.

Darauf wurde gründlich 3 Minuten lang gespült und zunächst $1,0 \text{ ml} \cdot 10^{-9}$ molarer Konzentration der verschiedenen V-Substanzen (V81 bis V84) mit anschließender NA-Zugabe in den genannten Konzentrationen hinzugegeben. Die Versuchsreihe ging bis zu einer Konzentration der Piperazin-Derivate (V81 bis V84) von 10^{-6} M .

Die Versuche mit V80 wurden mit Konzentrationen von $0,5$ und $1,0 \text{ ml} \cdot 10^{-7}$ und 10^{-6} M durchgeführt.

Die V-Substanzen wurden geprüft auf ihre Wirkung ohne und ihre Wirkung mit nachfolgender Gabe verschiedener NA-Konzentrationen, deren Kontraktionen wurden als Testkontraktion bezeichnet und bei der Auswertung mit der Ausgangskontraktion verglichen.

Entsprechend wurden die Versuche mit Methylspartein durchgeführt.

3. Auswertung

Während des ganzen Versuches wurden die Längenänderungen der Querstreifen von dem vorher geeichten Abimed-Direktschreiber mit einem Papiervorschub von 1 cm/min aufgezeichnet. Die Kurvenblätter wurden ausgewertet und die Werte für den Grundtonus sowie die jeweilige Folgekontraktion in Millimetern in eine Tabelle eingetragen. Die Nulllinie des Papiers wurde beim Messen gleich Null gesetzt. Die Amplitude wurde in Millimeter (absolut) angegeben. Ein Computer (CBM 8032) speicherte diese „Papierwerte“ und rechnete sie entsprechend der Organlängenänderung auf die tatsächliche Längenänderung um. Jeweils am Ende einer Versuchsreihe wurde die Länge der Venenstreifen in Ruhe gemessen.

Wie zuvor beschrieben, wurde eine von zwei aufeinanderfolgenden Kontraktionen als Ausgangskontraktion bezeichnet.

Die nach Hinzugabe der V-Substanzen oder von Methylspartein erfolgte jeweilige NA-Kontrollkontraktion wurde als Testkontraktion definiert. Die einzelnen Testkontraktionen wurden auf die Ausgangskontraktion und den zugehörigen Ruhewert, der dem Grundtonus der Venenmuskulatur entsprach, bezogen. Der Betrag der Ausgangskontraktion wurde gleich 100% gesetzt. Ein Abweichen von dieser Ausgangsgröße wurde als Hinweis auf Verstärkung oder Abschwächung der Kontraktion von NA

gewertet. Die vom Computer errechneten Werte gaben eine Verstärkung oder Abschwächung in Prozent an. Dabei wurde auch der Standarderror angegeben.

Jeder Organstreifen stammte von einem anderen Tier.

Jeder Computerbogen enthielt folgende Spalten:

$$1) 100 \cdot (x - r_A) / (xx - r_A)$$

Kontraktion des Gefäßes und Einwirkung von NA auf den Ausgangsruhwert.

$$2) 100 \cdot (x - r_1) / (xx - r_0)$$

Kontraktion des Gefäßes unter Einwirkung von Prüfsubstanz und NA in bezug auf den Ruhewert vor Beginn des jeweiligen Versuchsabschnittes und den Bezugswert von NA 100 %.

$$3) 100 \cdot ((1(r_1) - 1(x) / 1(r_1)) / ((1(r_0) - 1(xx) / 1(r_0)))$$

Längenänderungen des Gefäßes in bezug auf den Ruhewert (r_1) vor Beginn des jeweiligen Versuchsabschnittes und in bezug auf den Ruhewert vor NA 100 % (yy) (s.a. Abb. 3).

Dabei bedeuten:

r_A = Anfangsruhwert

r_0 = Ruhewert nach erster NA-Zugabe (nach dem Spülen)

r_1 = Ruhewert nach Testpharmakon und NA-Zugabe (nach dem Spülen)

x = 1. Kontraktion durch NA

xx = 2. Kontraktion durch NA

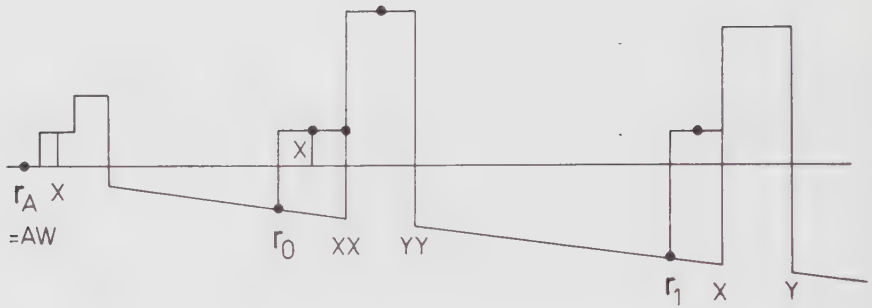


Abbildung 3:

Graphische Darstellung der Formel 1-3.

$$1. 100 * (x - r_A) / (xx - r_A)$$

$$2. 100 * (x - r_1) / (xx - r_0)$$

$$3. 100 * (l(r_1) - l(x) / l(r_A) / (l(r_0) - l(xx)) / l(r_0)$$

$$r_A = AW \quad xx \quad yy$$

4. Verwendete Pharmaka

a) V80 bis V84 (HCl):

Firma Merz & Co. GmbH & Co., Chemische Fabrik; Frankfurt am Main.

Löslichkeit in H₂O (0,1 %)

V80 und V81

sind außerdem

löslich in 0,025% Propandiol-NaCl 0,25 ml Propandiol auf 1 ml NaCl

0,1 % Propandiol-NaCl 1,0 ml Propandiol auf 1 ml NaCl

	Löslichkeit in H ₂ O bei RT (%)	Molargewicht der Salze
V80-HCl	0,1	410,92
V81-HCl	0,1	424,96
V82-HCl	0,1	410,92
V83-HCl	0,1	447,79
V84-HCl	0,1	461,82

b) Methylspartein (Al):

Firma Merck

c) NA:

L-Noradrenalin-L-tartrat (1 : 1) (Monohydrat)

zur Synthese

C₁₂H₁₇NO₉ · H₂O „Merck“

III. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden Gefäßpräparate von ca. 120 Tieren benötigt. Ausgewertet wurden 100 Versuche, die sich in folgende Gruppen gliedern:

V80	(in 4 Konzentrationen)	n = 13
V81	(in 8 Konzentrationen)	n = 10
V82	(in 8 Konzentrationen)	n = 13
V83	(in 8 Konzentrationen)	n = 12
V84	(in 8 Konzentrationen)	n = 9
Methylspartein	(in 5 Konzentrationen)	n = 54

In Vorversuchen wurde die Empfindlichkeit der Venen auf die Gabe von NA bzw. der V-Substanzen und Methylspartein ermittelt.

Der Programmablauf ermöglichte eine Kontrolle der Testsubstanzen auf ihre Wirkung während der Zeit ihrer Zugabe und der Zugabe von NA.

Bei vorangegangenen Kontrollversuchen wurde geprüft, ob die einzelnen Venenstreifen funktionsfähig waren und ob sie im Laufe der Versuchsdauer an Kontraktionskraft verloren. Im Bedarfsfall mußten neue Venenstreifen verwendet werden.

Die Kontraktion ließ innerhalb der Versuchsreihe keine nennenswerte Abschwächung erkennen. Es war nur zu Beginn des Versuches die Kontraktionskraft der Venen, bedingt durch die Präparation mit Herausnahme aus dem natürlichen Milieu, geschwächt.

1. Wirkung der V-Substanzen

Bei allen V-Substanzen und bei Methylspartein steht die sogenannte Eigenwirkung im Vordergrund; jede Substanz wirkt dilatierend. Die Stärke der Dilatation ist von unterschiedlichem Ausmaß. Dagegen hängt die Wirkung des Methylsparteins von der Anwesenheit von NA ab.

V80

V80 ist die am geringsten wirksame Substanz in der Reihe der fünf getesteten V-Substanzen. Ihre Wirkung besteht auch in einer Dilatation, doch wesentlich schwächer als die der übrigen Testsubstanzen.

Wegen der geringen Wirkung wurden gegenüber den acht in den übrigen Versuchen gegebenen Testkonzentrationen nur vier verwendet, und zwar in der Höhe von $0,5 \cdot 10^{-7}$ bis $1,0 \cdot 10^{-6}$ M.

Die Substanz wirkte in allen Versuchen dilatierend, in Abhängigkeit von der Konzentration.

Die Regressionsgerade verläuft wesentlich flacher als in den Versuchen mit B82 und V84.

Hinsichtlich NA zeigt sich eine geringe Abschwächung der NA-Wirkung.

Die folgenden Abbildungen 4 und 5 stellen die Ergebnisse aller Versuche mit V80 in einer Graphik dar. Zahlenwerte sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

V80 zeigt in den Versuchen eine lineare Abhängigkeit zwischen Konzentration und Kontraktionskraftänderung. Die höchste Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ M bewirkt die stärkste Dilatation.

V81

Die Wirkung von V81 besteht in einer zu Anfang starken Dilatation, die bei größerer Konzentration (ab $0,5 \cdot 10^{-7}$) langsam, aber stetig zunimmt. Die Wirkung ist stark konzentrationsabhängig. Deshalb wurden acht verschiedene Konzentrationen angewandt, beginnend mit $0,5 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-9}$ bis $0,5 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ M. Abweichungen dieser dilatierenden Wirkung traten bei Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-8} auf.

Die Wirkung der Substanz bei nachfolgender Gabe von NA zeigte auch eine Abschwächung der NA-Wirkung, die aber konzentrationsabhängig verlief.

Die Ergebnisse sind den Tabellen 3 und 4 sowie den Abbildungen 6 und 7 zu entnehmen. Bei der Versuchsreihe mit V81 handelt es sich um eine nicht-lineare Abhängigkeit von Konzentration und Kontraktionskraftänderung.

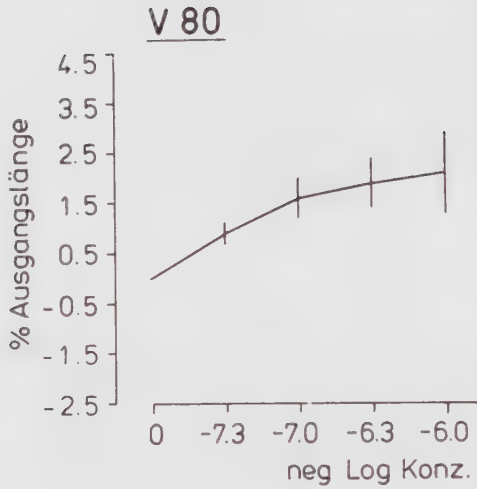


Abbildung 4:

Wirkung von V80. Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskonzentration ($\hat{=}$ Längenänderung in %).

V80:

$0,5 \times 10^{-7}$

$1,0 \times 10^{-7}$

$0,5 \times 10^{-6}$

$1,0 \times 10^{-6}$

1) ——— abs.

2) ——— rel.

3) ——— L = Längenänderung

1) bis 3) entspricht den 3 Gruppen S.9 (Methodik)

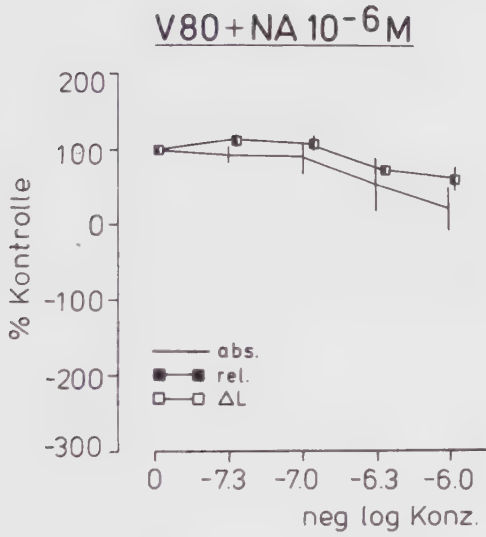


Abbildung 5:

Wirkung von V80 und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}).

Tabelle 1:

Wirkung von V80 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-7}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$ und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} .

Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2. NA-Gabe (= 100 %)

SE = Standarderror

Pharmakon	1. Versuchsreihe		2. Versuchsreihe		3. Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	81	18	75	16	76	16
NA	100	0	100	0	100	0
V80 $0,5 \times 10^{-7}$	-100	0	-100	0	-100	0
NA	94	11	113	8	113	8
V80 $1,0 \times 10^{-7}$	-172	34	-209	45	-208	45
NA	99	23	110	6	110	6
V80 $0,5 \times 10^{-6}$	-213	51	-292	112	-291	113
NA	53	36	75	6	74	6
V80 $1,0 \times 10^{-6}$	-280	69	-325	126	-324	127
NA	20	29	62	15	61	15

Tabelle 2:

Wirkung von V80 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-7}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$.

Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} . Ausgangskontraktion = 100 %.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskonzentration ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

V80 - Molarität	n	$\bar{x}$	SE
$0,5 \times 10^{-7}$	6	0,9	0,2
$1,0 \times 10^{-7}$	6	1,6	0,4
$0,5 \times 10^{-6}$	6	1,9	0,5
$1,0 \times 10^{-6}$	6	2,1	0,8

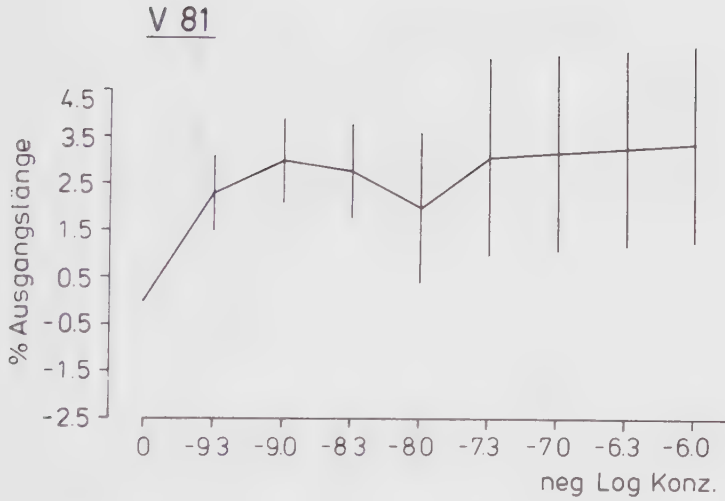


Abbildung 6:

Wirkung von V81. Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskontraktion.

V 81:

$0,5 \times 10^{-9}$	$0,5 \times 10^{-7}$
$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-7}$
$0,5 \times 10^{-8}$	$0,5 \times 10^{-6}$
$1,0 \times 10^{-8}$	$1,0 \times 10^{-6}$

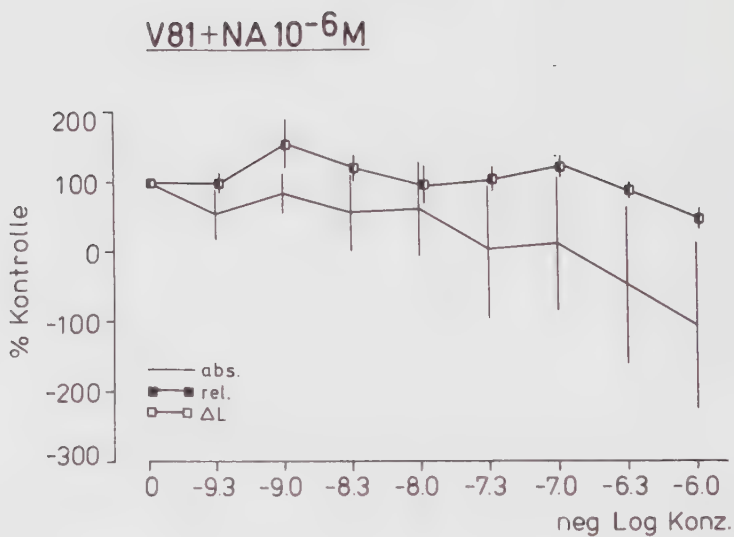


Abbildung 7:

Wirkung von V81 und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}).

Tabelle 3:

Wirkung von V81 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$ und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} .

Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2. NA-Gabe (= 100 %).

SE = Standarderror

Pharmakon	1.Versuchsreihe		2.Versuchsreihe		3.Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	99	1	85	10	86	10
NA	100	0	100	0	100	0
V81 $0,5 \times 10^{-9}$	-100	0	-100	0	-100	0
NA	55	36	100	11	100	11
V81 $1,0 \times 10^{-9}$	-147	29	-148	33	-147	33
NA	84	28	156	34	154	32
V81 $0,5 \times 10^{-8}$	-121	14	-115	26	-114	26
NA	55	54	121	17	120	16
V81 $1,0 \times 10^{-8}$	- 68	80	-253	89	-254	90
NA	61	67	94	25	94	25
V81 $0,5 \times 10^{-7}$	-156	145	-177	64	-179	66
NA	0,1	97	102	18	101	18
V81 $1,0 \times 10^{-7}$	-142	112	-200	73	-204	78
NA	9	94	121	16	119	13
V81 $0,5 \times 10^{-6}$	-138	109	- 96	36	- 95	35
NA	- 50	110	86	7	85	8
V81 $1,0 \times 10^{-6}$	-158	109	-141	55	-139	54
NA	-109	117	44	14	44	14

Tabelle 4:

Wirkung von V81 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$.
Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} . Ausgangskontraktion = 100 %.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskontraktion ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

V81 - Molarität	n	$\bar{x}$	SE
$0,5 \times 10^{-9}$	4	2,3	0,8
$1,0 \times 10^{-9}$	4	3,0	0,9
$0,5 \times 10^{-8}$	4	2,8	1,0
$1,0 \times 10^{-8}$	4	2,0	1,6
$0,5 \times 10^{-7}$	4	3,1	2,1
$1,0 \times 10^{-7}$	4	3,2	2,1
$0,5 \times 10^{-6}$	4	3,3	2,1
$1,0 \times 10^{-6}$	4	3,4	2,1

V82

V82 ist in der Gruppe der untersuchten Pharmaka eine der wirksamsten Substanzen.

Alle Versuche wurden mit acht verschiedenen Konzentrationen durchgeführt: von $0,5 \cdot 10^{-9}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$ M.

Die Graphik zeigt eine konstant zunehmende Dilatation, beginnend bei der schwächsten Konzentration. Es besteht eine lineare Abhängigkeit von Konzentration und Dilatationsänderung.

Die Wirkung von V82 in Verbindung mit NA zeigte, daß eine stark abschwächende Wirkung von NA erst deutlich bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ V82 eintritt. Die Werte sind den nachfolgenden Abbildungen 8 und 9 und den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

V83

Diese Substanz hatte im Gegensatz zu V81, V82 und V84 geringere Wirksamkeit.

Verwendete Konzentrationen waren $0,5 \cdot 10^{-9}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$ M.

Die Graphik zeigt eine langsam zunehmende Dilatation, die ab einer Konzentration von $0,5 \cdot 10^{-7}$ endet. In höheren Konzentrationen traten erhebliche Abweichungen auf. Das Wirkungsoptimum lag bei Konzentrationen zwischen $0,5 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-8}$ M.

Die Wirkung dieser Substanz bei nachfolgender NA-Gabe zeigte bis zu einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-8}$ kaum eine Wirkung, ab dieser Konzentration eine Kontraktionszunahme.

Die Werte sind den nachfolgenden Abbildungen 10 und 11 und den Tabellen 7 und 8 zu entnehmen.

V84

Diese Substanz ist die wirksamste aller untersuchten Pharmaka, ihre Wirksamkeit ist noch etwas höher als die des V82.

Die verwendeten Konzentrationen lagen zwischen $0,5 \cdot 10^{-9}$ und $1 \cdot 10^{-6}$ M.

Die Wirkung der Substanz besteht in einer konstant zunehmenden Dilatation.

In Verbindung mit NA zeigte sich eine geringe Abschwächung der NA-Wirkung bis zu einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-8}$, stärkere Abschwächung trat bis $1 \cdot 10^{-6}$ M auf.

Die Werte sind den Abbildungen 12 und 13 und den Tabellen 9 und 10 zu entnehmen.

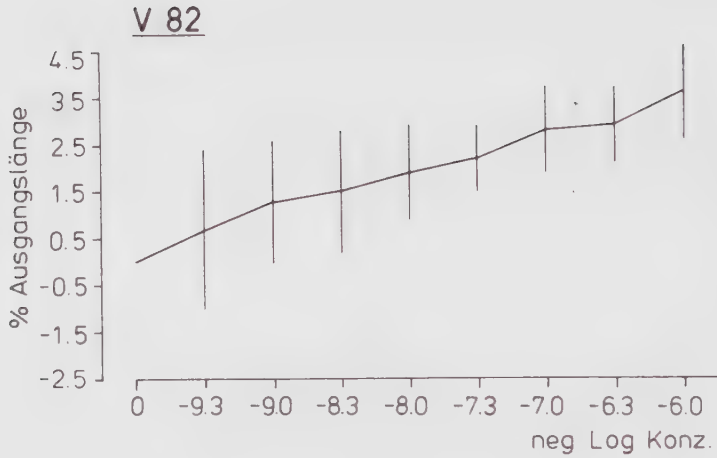


Abbildung 8:

Wirkung von V82. Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskontraktion.

V82:

$0,5 \times 10^{-9}$	$0,5 \times 10^{-7}$
$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-7}$
$0,5 \times 10^{-8}$	$0,5 \times 10^{-6}$
$1,0 \times 10^{-8}$	$1,0 \times 10^{-6}$

V82+NA 10⁻⁶M

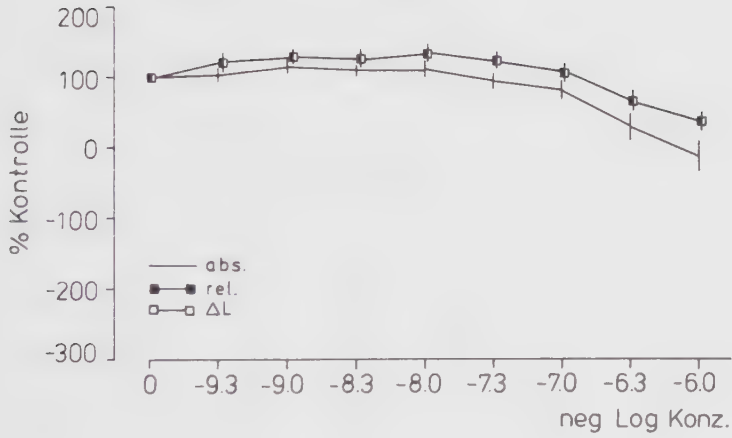


Abbildung 9:

Wirkung von V82 und seine Wirkung nach NA-Gabe (10⁻⁶).

Tabelle 5:

Wirkung von V82 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$ und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} .

Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2. NA-Gabe (= 100%)

SE = Standarderror

Pharmakon	1. Versuchsreihe		2. Versuchsreihe		3. Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	85	5	70	7	71	7
NA	100	0	100	0	100	0
V82 $0,5 \times 10^{-9}$	- 71	29	- 86	14	- 86	14
NA	105	11	122	14	122	13
V82 $1,0 \times 10^{-9}$	- 84	24	- 88	30	- 88	30
NA	116	8	131	12	130	11
V82 $0,5 \times 10^{-8}$	- 87	25	-127	33	-126	33
NA	113	9	128	13	127	12
V82 $1,0 \times 10^{-8}$	-109	29	- 95	29	- 94	28
NA	114	11	138	12	136	11
V82 $0,5 \times 10^{-7}$	-124	27	-156	50	-152	49
NA	98	12	127	11	125	10
V82 $1,0 \times 10^{-7}$	-134	32	-295	62	-291	61
NA	86	13	112	12	111	12
V82 $0,5 \times 10^{-6}$	-134	32	-324	76	-320	74
NA	32	20	70	14	70	13
V82 $1,0 \times 10^{-6}$	-154	32	-332	65	-324	61
NA	- 12	22	40	12	40	12

Tabelle 6:

Wirkung von V82 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$.

Kontraktilität geprüft mit $NA 10^{-6}$. Ausgangskontraktion 0 100%.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskontraktion ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

V82 - Molarität	n	$\bar{x}$	SE
$0,5 \times 10^{-9}$	7	0,7	1,7
$1,0 \times 10^{-9}$	7	1,3	1,3
$0,5 \times 10^{-8}$	7	1,5	1,3
$1,0 \times 10^{-8}$	7	1,9	1,0
$0,5 \times 10^{-7}$	7	2,2	0,7
$1,0 \times 10^{-7}$	7	2,8	0,9
$0,5 \times 10^{-6}$	7	2,9	0,8
$1,0 \times 10^{-6}$	7	3,6	1,0

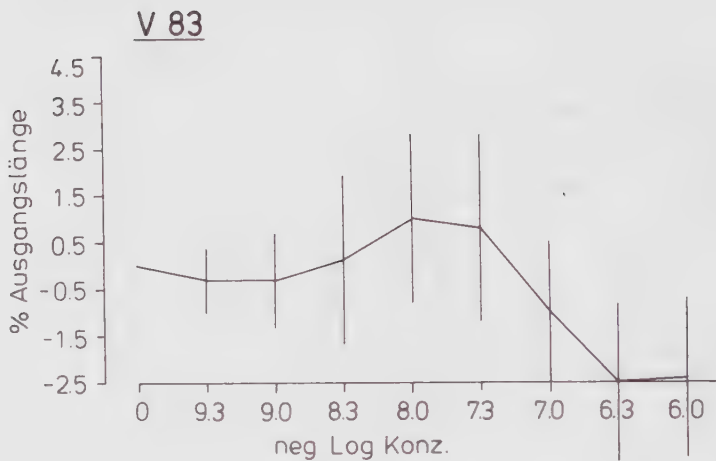


Abbildung 10:

Wirkung von V83. Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskontraktion.

V83:

$0,5 \times 10^{-9}$	$0,5 \times 10^{-7}$
$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-7}$
$0,5 \times 10^{-8}$	$0,5 \times 10^{-6}$
$1,0 \times 10^{-8}$	$1,0 \times 10^{-6}$

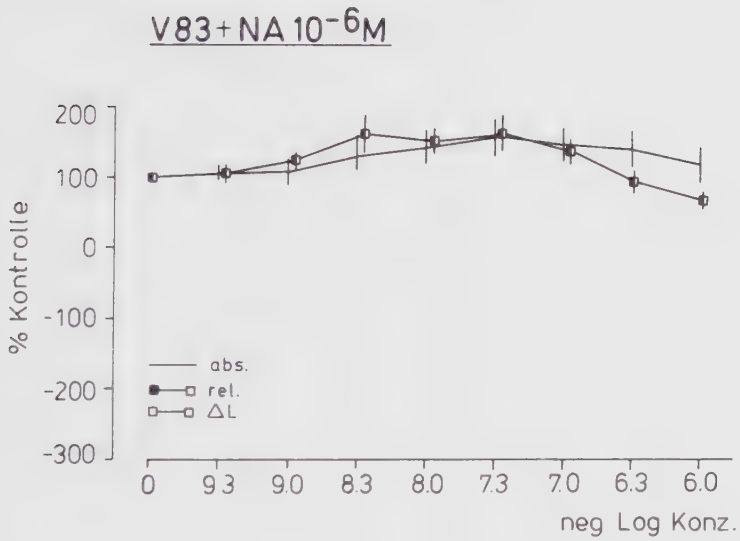


Abbildung 11:

Wirkung von V83 und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}).

Tabelle 7:

Wirkung von V83 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$ und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} .

Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2. NA-Gabe (= 100%)

SE = Standarderror

Pharmakon	1.Versuchsreihe		2.Versuchsreihe		3.Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	88	5	98	7	96	7
NA	100	0	100	0	100	0
V83 $0,5 \times 10^{-9}$	-100	0	-100	0	-100	0
NA	109	10	105	12	105	12
V83 $1,0 \times 10^{-9}$	-138	54	- 54	9	- 53	9
NA	109	17	126	10	125	11
V83 $0,5 \times 10^{-8}$	-222	104	- 66	18	- 65	18
NA	134	23	165	27	161	26
V83 $1,8 \times 10^{-8}$	-197	108	-139	89	-140	92
NA	14	24	155	20	152	19
V83 $0,5 \times 10^{-7}$	-173	120	- 97	47	- 96	48
NA	160	26	166	25	163	24
V83 $1,0 \times 10^{-7}$	-143	116	-118	55	-118	57
NA	151	24	145	23	143	22
V83 $0,5 \times 10^{-6}$	- 26	110	-209	55	-216	58
NA	145	26	98	16	99	16
V83 $1,0 \times 10^{-6}$	83	99	- 98	31	- 99	31
NA	123	25	71	9	72	10

Tabelle 8:

Wirkung von V83 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-9}$.

Kontraktilität geprüft mit $NA 10^{-6}$. Ausgangskontraktion = 100%.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskontraktion ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

V83 - Molarität	n	$\bar{x}$	SE
$0,5 \times 10^{-9}$	9	-0,3	0,7
$1,0 \times 10^{-9}$	9	-0,3	1,0
$0,5 \times 10^{-8}$	9	0,1	1,8
$1,0 \times 10^{-8}$	9	1,0	1,0
$0,5 \times 10^{-7}$	9	0,8	2,0
$1,0 \times 10^{-7}$	9	-1,0	1,5
$0,5 \times 10^{-6}$	9	-2,5	1,7
$1,0 \times 10^{-6}$	9	-2,4	1,7

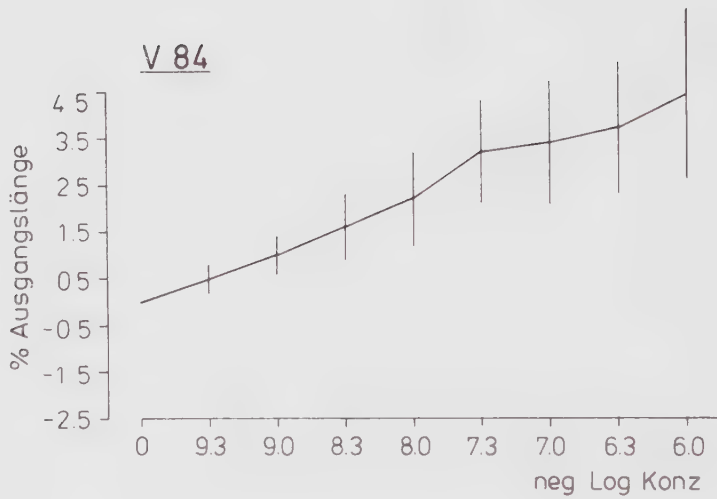


Abbildung 12:

Wirkung von V84. Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskontraktion.

V84:

$0,5 \times 10^{-9}$	$0,5 \times 10^{-7}$
$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-7}$
$0,5 \times 10^{-8}$	$0,5 \times 10^{-6}$
$1,0 \times 10^{-8}$	$1,0 \times 10^{-6}$

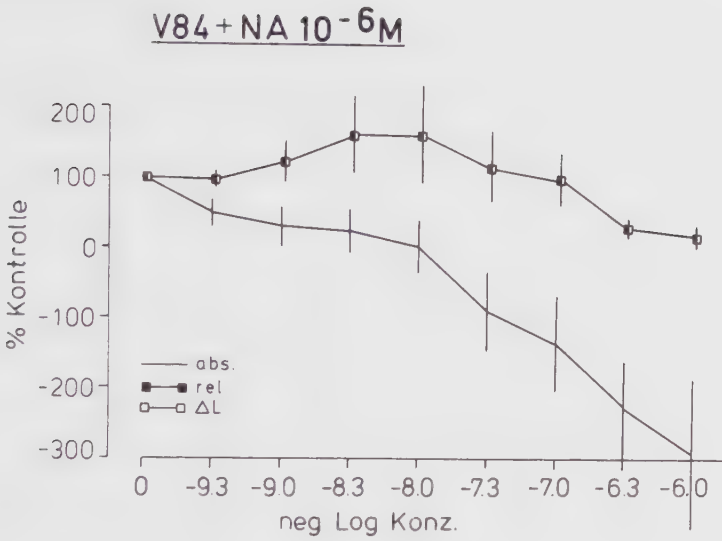


Abbildung 13:

Wirkung von V84 und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}).

Tabelle 9:

Wirkung von V84 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$ und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} .

Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2.NA-Gabe (= 100 %)

SE = Standarderror

Pharmakon	1.Versuchsreihe		2.Versuchsreihe		3.Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	115	11	112	11	112	11
NA	100	0	100	0	100	0
V84 $0,5 \times 10^{-9}$	- 38	33	- 50	33	- 50	33
NA	49	20	98	10	98	10
V84 $1,0 \times 10^{-9}$	- 39	36	-256	114	-253	111
NA	31	28	125	28	123	27
V84 $0,5 \times 10^{-8}$	-101	38	-250	41	-248	41
NA	25	32	164	54	160	51
V84 $1,0 \times 10^{-8}$	-129	56	-388	148	-384	148
NA	3	39	163	67	158	64
V84 $0,5 \times 10^{-7}$	-180	65	-531	300	-530	302
NA	- 92	56	119	51	114	48
V84 $1,0 \times 10^{-7}$	-217	73	-291	46	-283	44
NA	-136	69	100	35	96	33
V84 $0,5 \times 10^{-6}$	-227	79	-208	60	-201	59
NA	-229	88	31	13	30	12
V84 $1,0 \times 10^{-6}$	-273	98	-122	50	-118	49
NA	-293	106	20	15	18	13

Tabelle 10:

Wirkung von V84 in einer Konzentration von $0,5 \times 10^{-9}$ bis $1,0 \times 10^{-6}$.
Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} . Ausgangskontraktion = 100%.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskontraktion ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

V84 -Molarität	n	$\bar{x}$	SE
$0,5 \times 10^{-9}$	8	0,5	0,3
$1,5 \times 10^{-9}$	8	1,0	0,4
$0,5 \times 10^{-8}$	8	1,6	0,7
$1,0 \times 10^{-8}$	8	2,2	1,0
$0,5 \times 10^{-7}$	8	3,2	1,1
$1,0 \times 10^{-7}$	8	3,4	1,3
$0,5 \times 10^{-6}$	8	3,7	1,4
$1,0 \times 10^{-6}$	8	4,4	1,8

Zusammenfassung der Ergebnisse der V-Substanzen V80 bis V84:

Alle V-Substanzen zeigten eine deutliche Vasodilatation, deren Größe meist konzentrationsabhängig war ohne Abhängigkeit von der Zugabe des NA.

Nach Zugabe von NA schwächten die V-Substanzen dessen Wirkung ab.

Die am stärksten wirksame und gut dosierbare V-Substanz ist V84, gefolgt von V82. Den dritten Platz nimmt V81 ein. V83 besitzt ebenfalls eine gute Wirksamkeit bis zu einer mittleren Konzentration (bis $1 \cdot 10^{-8}$). V80 ist die Substanz mit der geringsten Wirksamkeit.

2. Wirkung des Methylsparteins

Ebenso wie die V-Substanzen wirkte Methylspartein in verschiedenen Konzentrationen dilatierend.

Diese Wirkung war aber von einer bestimmten Konzentration abhängig und trat erstmals bei einer Konzentration von 0,0125 % Methylspartein (Stammlösung 0,1 %) auf. Lineare Abhängigkeit zwischen Konzentration und Kontraktionskraftänderung zeigte sich besonders deutlich bei höherer Konzentration, bei der die Vasodilatation zunahm. Dabei wurden Konzentrationen von 0,00125 bis 0,05 % angewandt.

Die Versuche mit Methylspartein lieferten eindeutige Dosis/Wirkungs-Beziehungen.

In Verbindung mit nachfolgender NA-Gabe zeigte sich eine Abschwächung der NA-Wirkung bis zu einer Konzentration von 0,0125 % Methylspartein.

In höherer Konzentration von Methylspartein zeigte diese Substanz eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von vorhandenem NA.

Die Ergebnisse sind nachfolgenden Abbildungen 14 und 15 und den Tabellen 11 und 12 zu entnehmen.

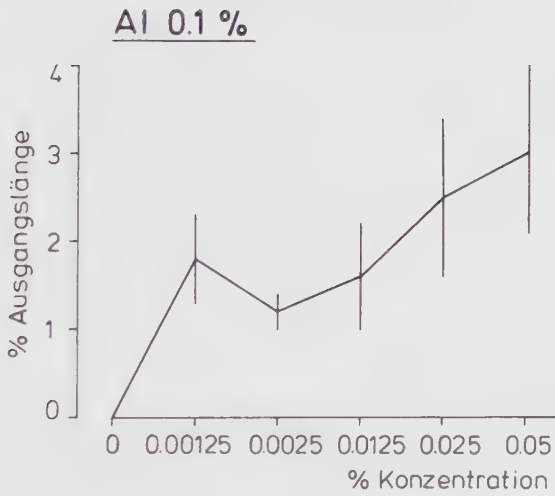


Abbildung 14:

Wirkung von Methylspartein (0,1%). Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskonzentration.

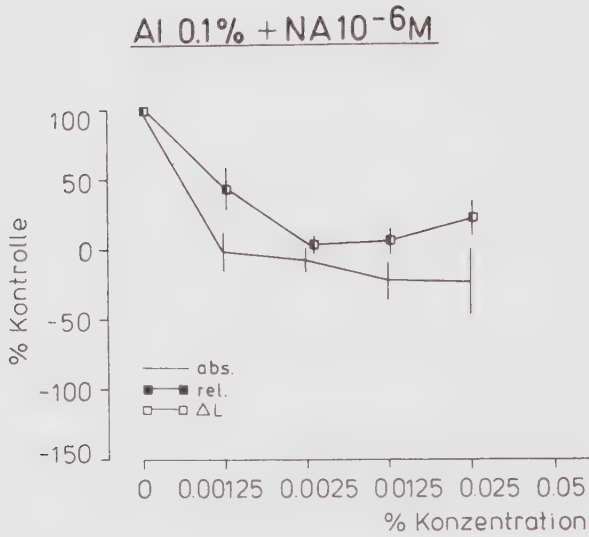


Abbildung 15:

Wirkung von Methylspartein (0,1%) und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6})

Tabelle 11:

Wirkung von Methylspartein 0,1% in Konzentrationen von 0,00125 bis 0,05%
und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} .
Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2. NA-Gabe (= 100 %)

SE = Standarderror

Pharmakon	1.Versuchsreihe		2.Versuchsreihe		3.Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	81	4	84	5	84	5
NA	100	0	100	0	100	0
AI 0,00125	-100	0	-100	0	-100	0
NA	24	9	33	8	33	8
AI 0,0025	-265	29	- 73	19	- 72	19
NA	- 3	12	47	8	46	8
AI 0,0125	-311	32	- 97	26	- 96	25
NA	- 14	11	39	5	38	5
AI 0,025	-353	41	- 95	32	- 93	31
NA	- 39	18	21	14	20	14
AI 0,05	-404	48	- 95	33	- 93	32
NA	- 18	19	54	12	54	11

Tabelle 12:

Wirkung von Methylspartein 0,1% in Konzentrationen von 0,00125 bis 0,05 %.
Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} . Ausgangskonzentration = 100%.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskonzentration ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

Methylspartein %	n	$\bar{x}$	SE
0,00125	12	1,8	0,3
0,0025	12	1,2	0,1
0,0125	12	1,6	0,4
0,025	12	2,4	0,4
0,05	12	3,0	0,4

Die mit Methylspartein Stammlösung 1% durchgeführten Versuche zeigten sämtlich eine konstant zunehmende Vasodilatation, abhängig von steigender Konzentration.

Verwendet wurden dabei Konzentrationen von 0,00125 bis 0,05 %.

In Verbindung mit NA trat eine Abschwächung der NA-Wirkung ein.

Die genauen Werte können den Abbildungen 16 und 17 und den Tabellen 13 und 14 entnommen werden.

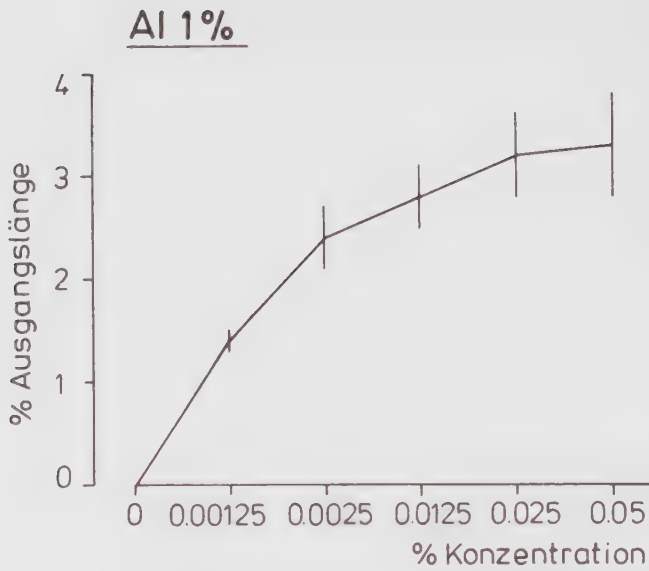


Abbildung 16:

Wirkung von Methylspartein (1%). Mittelwerte nach gepaartem T-Test in % der Ausgangskontraktion

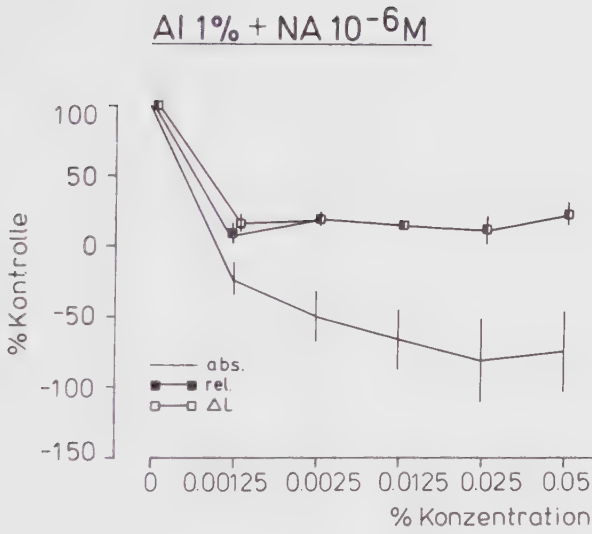


Abbildung 17:

Wirkung von Methylspartein (1%) und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6})

Tabelle 13:

Wirkung von Methylspartein 1% in Konzentrationen von 0,00125 bis 0,05% und seine Wirkung nach NA-Gabe (10^{-6}). Kontraktilität geprüft mit NA 10^{-6} . Mittelwerte aus 3 Versuchsreihen.

%-Wert: bezogen auf Kontraktion nach 2. NA-Gabe (= 100%)

SE = Standarderror

Pharmakon	1.Versuchsreihe		2.Versuchsreihe		3.Versuchsreihe	
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
NA	98	4	75	10	75	10
NA	100	0	100	0	100	0
AI 0,00125	-100	0	-100	0	-100	0
NA	- 71	14	- 16	8	- 16	8
AI 0,0025	-133	5	- 37	20	- 36	20
NA	- 97	23	- 5	1	- 5	1
AI 0,0125	-156	8	- 45	17	- 44	16
NA	-119	30	- 7	3	- 7	2
AI 0,025	-174	10	- 21	7	- 21	7
NA	-123	40	4	6	4	6
AI 0,05	-178	12	- 54	30	- 54	30
NA	131	39	- 5	5	- 5	4

Tabelle 14:

Wirkung von Methylspartein 1% in Konzentrationen von 0,00125 bis 0,05%.
Kontraktilität geprüft mit $NA 10^{-6}$. Ausgangskontraktion = 100%.

n = Anzahl der Versuchsreihen

$\bar{x}$ = Mittelwerte in % der Ausgangskontraktion ($\hat{=}$ Längenänderung in %)

SE = Standarderror

Methylspartein %	n	$\bar{x}$	SE
0,00125	5	1,4	0,2
0,0025	5	2,3	0,4
0,0125	5	2,6	0,4
0,025	5	3,4	0,5
0,05	5	3,7	0,6

IV. DISKUSSION

Bei Versuchen an isolierten Organen werden der Einfluß des übergeordneten autonomen Nervensystems und der des humoralen Systems ausgeschaltet.

Die getesteten Pharmaka können entweder muskulotrop durch direkten Angriff an der glatten Muskelfaser oder an cholinergen bzw. sympathischen Rezeptoren wirken, also die verbleibenden nervalen Strukturen beeinflussen.

Die Erregung von sympathischen Rezeptoren durch die hier verwendeten Pharmaka führte in jedem Fall zur Hemmung der Kontraktionen, gleichgültig, wodurch sie ausgelöst wurden.

Zur Diskussion der möglichen Ursachen für eine Dilatation der Gefäße durch angewandte Pharmaka steht auch die Wirkung eines Gefäßspasmolytikums, ähnlich der des Papaverins. Dieses gilt als spasmolytisch wirksame Bezugssubstanz und ist der Prototyp des direkt an der glatten Muskelfaser angreifenden muskulotropen Spasmolytikums.

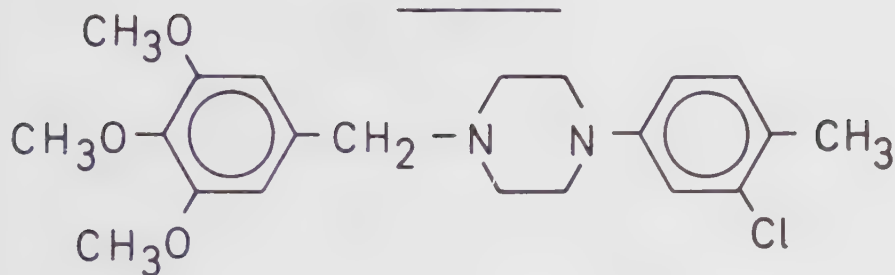
Ferner muß auch als mögliche Ursache an eine Dilatation durch Calcium-Antagonismus erinnert werden, was sich bei den Versuchen nicht bestätigt hat. Durch Ca-Antagonisten, z.B. Verapamil oder Lanthan, kommt es bei isolierten glatten Muskeln durch Entzug der Ca^{++} -Ionen aus der Badelösung oder durch Blockierung des transmembranösen Ca^{++} -Einstroms zur elektromechanischen Entkoppelung. Das heißt, trotz dauernd oder intermittierend depolarisierter Membran ist der Muskel erschlafft.

Als weitere mögliche Ursache wäre auch ein direkter Angriff des Pharmakons an den β -Rezeptoren der Gefäßwand zu nennen, der zur Vasodilatation der Venen führt, denn ein zentraler sympathomimetischer Angriff entfällt.

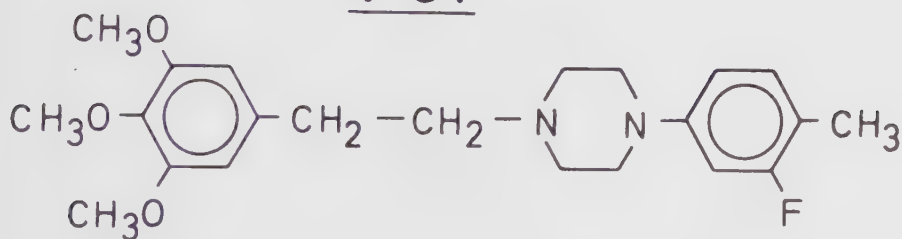
Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist der z.T. hohe Standarderror zu berücksichtigen. Folgende Ursachen sind für die Streuung der Mittelwerte verantwortlich:

- Das Reaktionsverhalten der einzelnen Venenabschnitte (quer); es wurde von einer Vene immernur ein Streifen verwendet.
- Das Reaktionsverhalten der einzelnen Tiere; die Versuche mit erst kurz vor der Organentnahme getöteten Tieren zeigten bessere und eindeutige Ergebnisse, ihre Reaktion auf die Pharmaka war erwartungsgemäß besser.
- Eine relativ hohe Zahl von Variablen.
- Eine bestimmte, begrenzte Zahl von Versuchstieren.

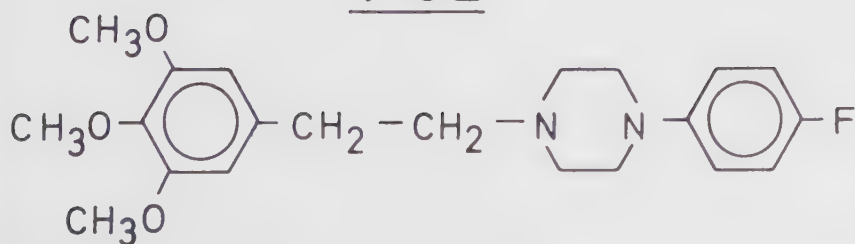
V 80



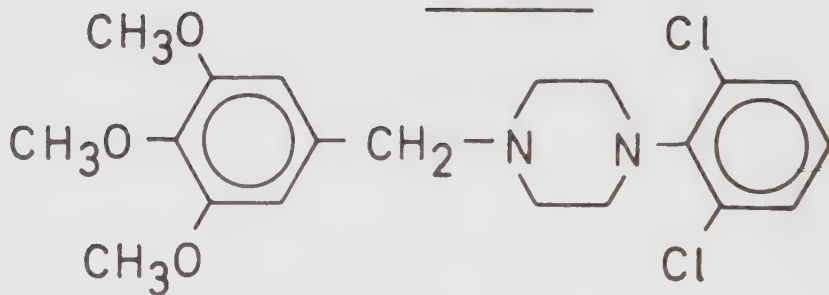
V 81



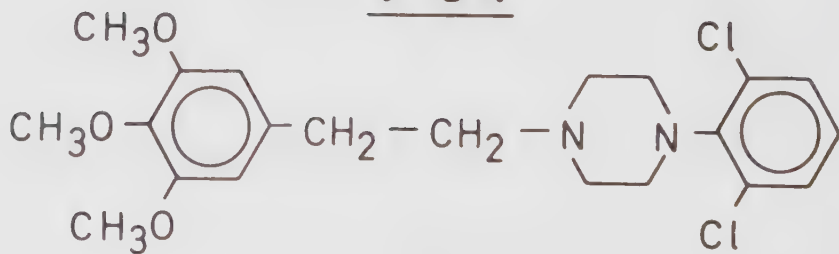
V 82



V 83



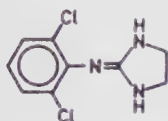
V 84



Clonidin

Alle V-Substanzen gehören wie auch das Clonidin zur Gruppe der Antihypertensiva und sollen mit diesem verglichen werden.

Ein verwandtes Derivat ist das Oxametazolin, das als α_2 -Sympathomimetikum mit peripherem Angriffspunkt bezeichnet wird. Oxametazolin und verwandte Imidazolin-Derivate sind direkt wirkende und ausschließlich α -Rezeptoren erregende Sympathomimetika.



Clonidin (z.B. Catapresan^R)

Bei Clonidin kommt es primär zu einer kurzzeitigen Blutdrucksteigerung und erst dann zu einer lange andauernden Blutdrucksenkung. Von großer Bedeutung ist, daß dieses Pharmakon ebenso wie die V-Substanzen wenig Wirkung an den Arteriolen zeigt (vgl. a. Jonge et al., 1982).

Hinsichtlich NA zeigt sich eine geringe Abschwächung der NA-Wirkung. In einer Untersuchung der Wirkung des Clonidin auf den Plasmakatecholaminspiegel wurde nachgewiesen, daß schon die orale Einnahme von 300 µg Clonidin als Einzeldosis nach drei Stunden eine signifikante Senkung des Plasma-NA-Spiegels bewirkte (Hausen et al., 1981). Diese Senkung ließ sich ebenso wie bei Clonidin in den Versuchen nachweisen.

Nach Absetzen von Clonidin tritt ein schweres Entzugssyndrom auf, das zu Blutdruckanstieg führt. Die Therapie besteht in der Gabe von α - und β -Rezeptoren-Blockern.

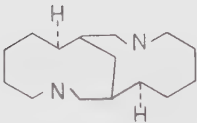
V-Substanzen

Die Ergebnisse aller Versuche zeigten eine völlig unerwartete Reaktion. Die Wirkung der untersuchten Pharmaka stand in deutlichem Gegensatz zu der des Clonidins. Es trat sofort eine Dilatation der Gefäße auf.

Die Wirkung unterscheidet sich auch von der des Oxametazolin, das ausschließlich Affinität zu α -Rezeptoren hat und schwächer wirkt als das NA. Es wird angewandt nur zur Vaskonstriktion der Nasenschleimhäute.

Methylspartein

Spartein ist ein Alkaloid aus *Sarothamnus scoparius* (Besenginster).



Spartein

Spartein wird therapeutisch bei Vorhoffarrhythmien mit Überleitungsstörungen als Antiarrhythmikum angewandt.

Bei der Auswertung der Versuche mit dem Derivat Methylspartein ergab sich, daß dessen Wirkung abhängig von der Gabe von NA und dessen Konzentration ist. Bei allen Versuchen zeigte sich deutlich eine vasodilatatorische Wirkung.

Nöradrenalin

NA gilt in erster Linie als adrenerge Substanz, das heißt, die α -sympathomimetische (vasokonstriktorische) Wirkung steht ganz im Vordergrund.

Brody und Diamond (1967), Jenkinson (1967) sowie Hug und Bass (1969) fanden, daß sich nach Zugabe von NA die Kaliumpermeabilität der Muskelzellmembran erhöht, bis das K^+ -Gleichgewichtspotential erreicht ist.

NA hat auch eine β_1 -sympathomimetische Komponente. Diese Tatsache ist von Bedeutung für den Effekt von NA auf die glatte Gefäßmuskulatur, welche über α -Rezeptoren erregend (Vasokonstriktion) und über β -Rezeptoren hemmend (Vasodilatation) beeinflusst wird.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage der Wirkung der V-Substanzen (Piperazine) und des Methylsparteins ohne und mit nachfolgender Gabe von Noradrenalin (NA). Hierzu wurden durch NA vorgetestete isolierte Venenstreifen (quer) des Schweines (Venae iliacae) verwendet.

Die V-Substanzen wirken alle dilatierend, ihre Wirkung ohne Gabe von NA steht im Vordergrund. Mit nachfolgender NA-Gabe schwächen sie die NA-Wirkung ab, wie dies auch in Versuchen von Hausen (1981) nachgewiesen wurde.

Auch Spartein hat dilatierende Wirkung, besonders in niedrigen Konzentrationen. Seine Wirkung ist abhängig von der Anwesenheit von NA.

Welcher Wirkungsmechanismus für die vorliegenden Ergebnisse verantwortlich ist, muß hier weitgehend ungeklärt bleiben.

LITERATUR

- 1) Ahlquist, R.P.:
A study of adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 - 600 (1948)
- 2) Ahlquist, R.P., B. Levy:
Adrenergic receptive mechanism of canine ileum.
J. Pharm.exp.Therp. 127, 146 - 149 (1959)
- 3) Brody, T.M., J. Diamond :
Blockade of the biochemical correlates of contraction and relaxation
in uterine and intestinal muscle and surrounding fluid.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 772 - 780 (1967)
- 4) Furchgott, R.F.:
Receptors for sympathomimetic amines in „adrenergic mechanism”.
In: Ciba Found. Sympos. 1960, pp. 246 - 252
- 5) Furchgott, R.F.:
Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle.
Circul. Res. 53, 556-571 (1983)
- 6) Hausen, M. W. Mäurer, I. Thomas, W. Kübler:
Einfluß von Clonidin auf die Plasma-Katecholaminspiegel
unter Ruhebedingungen und unter ergometrischer Belastung.
Dtsch.med.Wschr. 106, 175-179 (1981)
- 7) Jenkinson, D.H., J.K.M. Morton:
The role of α - and β -adrenergic receptors
in some actions of catecholamines on intestinal smooth muscle.
J. Physiol. 188, 387-402 (1967)
- 8) Jonge, A. de, P.B.M.W.M. Timmermans, P.A. van Zwieten:
Quantitative aspects of alpha adrenergic effects
induced by clonidine-like imidazolidines.
I. Central hypotensive and peripheral hypertensive activities.
J. Pharmacol.exp.Ther. 222, 705-711 (1982)
II. Comparison of central and peripheral alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors.
J. Pharmacol.exp.Ther. 226, 565-571 (1983)
- 9) Ruffolo, R.R., jr., P.B.M.W.M. Timmermans, P.A. van Zwieten:
Interaction of clonidine, its methylene-bridged analog St 1913,
and the benzylic hydroxyl-substituted derivative, St 1965,
with α_1 - and α_2 -adrenoceptors.
J. auton. Pharmacol. 3, 185-193 (1983)
- 10) Steger, W.:
Zur Wirkungsdauer von Clonidin-Depot.
Dtsch.med.Wschr. 105, 928-930 (1980)

- 11) Zwieten, P.A. van:
Antihypertensive drugs with a central action.
Progr.Pharmacol. 1, 1-63 (1975)
- 12) Zwieten, P.A. van:
Modern concepts in the drug treatment of arterial hypertension.
Int.J.clin.Pharmacol.Ther.Toxicol. 18, 412-419 (1980)
- 13) Zwieten, P.A. van, P.B.M.W.M.Timmermans:
Two clonidine-like compounds
with substituents at the 2-, 3-, and 6-position of the phenyl ring
possessing pronounced hypotensive potencies.
J.med.Chem. 25, 1122-1123 (1982) (ED = 1983)

Lebenslauf

Hanna Christine Stork, geb. am 3.10.1951 in Wolfstein, Kreis Kusel,
als Tochter von Trudel und Edmund Stork

1957 - 1961 Besuch der Volksschule Wolfstein

1961 - 1970 Besuch des Staatlichen Altsprachlichen Gymnasiums
Kaiserslautern; Abitur

1970 - 1972 Praktikantin der Lutrina-Apotheke Kaiserslautern

Ab 1976 Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

13.10.1978 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

28.04.1980 Zahnärztliche Vorprüfung

01.03.1983 Staatsexamen

Seit

17.10.1983 Tätigkeit in der Praxis Dr. Rohr München

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät der Universität München in der Zeit von April 1982 bis Februar 1985 durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Felix für die Überlassung des Themas und sein freundliches Interesse an der Arbeit sowie seinen Mitarbeitern.

